症 例

胸水中に異型形質細胞が認められた Bence Jones- κ 型多発性骨髄腫の 1 例星ヶ丘厚生年金病院検査部病理¹⁾, 阪大微生物病研究会臨床検査部²⁾小谷 広子¹⁾ 郡谷 裕子¹⁾ 三原 勝利¹⁾ 西田 雅美¹⁾
奥村 博¹⁾ 丸山 博司¹⁾ 松田 実²⁾

胸水の細胞診で骨髄腫と確定診断されたきわめてまれな Bence Jones- κ 型多発性骨髄腫を経験したので報告する。患者は 55 歳女性。胸水中の異型形質細胞は細胞成分の 95% 以上を占めていた。Wright-Giemsa 染色標本において、大型の異型形質細胞は豊富な好塩基性の細胞質を有し、ときに細胞質内空泡が認められた。核は偏在性で円～楕円形を示し、ときにくびれや切れ込みがみられた。クロマチンは微細網状で、著明な核小体が認められた。小型の異型形質細胞は塩基性の強い細胞質を有し、核周明庭をもつ細胞もみられた。クロマチンは粗剛であったが、典型的な車軸状核は認められなかった。単核の異型形質細胞がほとんどであったが、2 核の細胞も認められた。免疫細胞化学的染色では、異型形質細胞は抗 Kappa light chain 免疫グロブリンおよび Epithelial Membrane Antigen が陽性を示した。Leucocyte Common Antigen においては、大部分の異型形質細胞は陰性であったが、一部の細胞に弱陽性ないし陽性を示した。

Key words : Multiple myeloma—Cytology—Immunocytochemistry—Pleural fluid—Case report

I. はじめに

胸膜浸潤を伴った多発性骨髄腫はまれであり^{1,2)}、胸水中における異型形質細胞の細胞学的特徴についての報告は少ない。胸膜浸潤を伴った骨髄腫は IgA 型

および IgG 型が多いが³⁾、本症例は Bence Jones (以下 BJ) 型であり、また胸水貯留が初発症状として出現した。今回われわれは BJ- κ 型多発性骨髄腫の胸水細胞診標本で多数の異型形質細胞を認めたので、その細胞像ならびに免疫細胞化学的所見を中心に報告する。

II. 症 例

患 者 : 55 歳, 女性。被爆経験有り

主 訴 : 腰痛

家族歴 : 特記すべき事項なし

既往歴 : 10 年前に子宮外妊娠にて手術

現病歴 : 1993 年 5 月頃より腰痛が出現し、改善しないため他院を受診した。骨粗鬆症および第 4 腰椎の圧迫骨折を指摘され、同年 11 月 27 日当院へ紹介され入院した。入院時他に自覚症状はなく、多発性骨髄腫

Bence Jones kappa type multiple myeloma presenting the atypical plasma cells in pleural fluid

Hiroko KOTANI¹⁾, C.T., I.A.C., Yuuko KOORITANI¹⁾, C.T., I.A.C., Katsutoshi MIHARA¹⁾, C.T., I.A.C., Masami NISHIDA¹⁾, C.T., I.A.C., Hiroshi OKUMURA¹⁾, M.T., Hiroshi MARUYAMA¹⁾, M.D., Minoru MATSUDA²⁾, M.D., F.I.A.C.

¹⁾Department of Pathology, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital

²⁾Clinical Pathology Laboratory, Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University

論文別刷請求先 ☎ 573 枚方市星ヶ丘 4 の 8 の 1 星ヶ丘厚生年金病院検査部病理 小谷広子

平成 8 年 2 月 7 日受付

平成 8 年 4 月 12 日受理

写真 1 胸水細胞診像。異形形質細胞は孤立散在性に出現している (Pap. 染色, $\times 100$)

写真 2 胸水細胞診像。異形形質細胞は大小不同が目立ち、大型細胞のクロマチンは微細網状で著明な核小体を有している (W-G 染色, $\times 100$)

写真 3 胸膜生検組織像。異形形質細胞が筋層の間質内に浸潤している (H-E 染色, $\times 40$)

を疑わせる所見は発見されなかった。入院後の胸部X線写真において、左胸水貯留が認められた。胸部CTにおいては左胸水と左第4、5肋骨および右第3肋骨に骨融解像が認められた。末梢血液検査ではRBC $332 \times 10^4/\text{mm}^3$, WBC $3100/\text{mm}^3$, Hb 10.3 g/dl であり、血液像において少数の骨髓球、後骨髓球および異型リンパ球が認められた。血沈は 70 mm/h と亢進していた。生化学検査では、LDH が 625 IU と上昇し、血清総蛋白は 5.7 g/dl で、IgG 506 mg/dl , IgA 32 mg/dl , IgM 28 mg/dl と低値を示した。免疫電気泳動では、血清、尿および胸水中にBJ- κ 型のM蛋白が確認された。以上よりBJ- κ 型多発性骨髓腫と診断され、ステロイド剤、インターフェロン- α 、メルファランおよびビンクリスチンによる化学療法が1クール施行された。1994年1月には血清中のM蛋白は消失したが、治療による白血球減少症をひきおこした。その後右肺に重篤な肺炎を併発し、それ

による呼吸不全のため同年3月11日死亡した。

細胞所見：Papanicolaou 染色標本において、異形形質細胞は細胞成分の95%以上を占め、これらの細胞は孤立散在性に出現していた(写真1)。異形形質細胞はライトグリーン好性の豊富な細胞質と、偏在性の円～楕円形の核を有し、単核がほとんどであったが2核細胞も認められた。クロマチンは細ないし粗顆粒状で不均等分布を示し、1～2個の明瞭な核小体が認められた。Wright-Giemsa 染色においては細胞の大小不同が目立った(写真2)。大型の異形形質細胞は赤血球の4～5倍位の大きさで、ややくすんだ好塩基性の豊富な細胞質を有し、ときに細胞質内空胞が認められた。核は円～楕円形で、ときにくびれや切れ込みがみられ、クロマチンは微細網状で、著明な核小体が認められた。一方、小型の異形形質細胞は塩基性の強い比較的狭い細胞質を有し、一部に核周明庭を持った細胞もみられた。クロマチンは粗剛であったが典型的な車軸状核は認められなかった。

組織所見：右腸骨の上前部で行われた骨髓生検では低形成骨髓で脂肪髓化していたが、結節状にみられた細胞髓中に比較的多数の異形形質細胞が認められた。また胸膜生検では筋層および脂肪織の間質内に異形形質細胞の浸潤が認められた(写真3)。

免疫細胞および組織化学所見：胸膜および骨髓生検は20%ホルマリン固定パラフィン切片を用い、細胞診標本は風乾後アセトンもしくはエタノールで固定したものを用いた。免疫染色はLSAB法 (Labelled Streptavidin Biotin) による酵素抗体法を行い、抗体として Leukocyte Common Antigen (LCA)、

表1 免疫細胞組織化学所見

抗 体	胸水中の 異形形質細胞	胸膜および 骨髄生検組織
LCA	->+	-
EMA	+	+
Keratin	-	-
L-26	-	-
Immunoglobulin		
Light chain κ	+	+
Light chain λ	-	-

写真5 免疫染色. 異形形質細胞はEMAに陽性である (LSAB法, $\times 100$)

L26 (CD20), Epithelial Membrane Antigen (EMA), Keratin (以上 DAKOPATTS), Kappa および Lambda (以上 Shandon/Lipshaw/Immunon) を用いた (表1). 異形形質細胞は Kappa に反応し (写真4), Lambda には反応しなかった. また, EMA は陽性を示したが (写真5), Keratin は陰性であった. LCA は組織切片においては陰性であったが, 胸水中の異形形質細胞は一部の細胞に弱陽性ないし陽性像を示した (写真6).

III. 考 察

Kintzer ら²⁾は骨髄腫 958 例中 58 例 (6.1%) に胸水貯留を認め, その主な原因は心不全によるもので, 骨髄腫細胞の胸腔への直接浸潤による胸水貯留は 58 例中 8 例 (13.8%) であったと報告し, Geisinger ら¹⁾は骨髄腫症例 15 例中 6 例 (40%) の胸水中に骨髄腫細胞を認めたと報告している. また, Sasser ら³⁾の英語文献のレビューでは, 胸膜浸潤を伴った骨髄腫の 30 例中 22 例が胸水細胞診によって確診されてい

写真4 免疫染色. 異形形質細胞は抗 Kappa light chain に陽性である (LSAB法, $\times 100$) 写真6 免疫染色. 異形形質細胞は LCA に大部分陰性であるが一部の細胞に弱陽性～陽性 (矢印) を示している (LSAB法, $\times 100$)

る. これらは IgA 型が最も頻度が高く, 次いで IgG 型であり, Kappa light chain 骨髄腫は, Kwan ら⁴⁾ および Geisinger ら¹⁾によっておのおの 1 例ずつ報告されているにすぎない. 本邦においては, 岡崎ら⁵⁾の文献調査によれば, 胸水を伴った骨髄腫では IgD 型が 42.6% で IgG 型が 34.0%, そして BJ 型は 3 例 (6.4%) のみであり, すべて Lambda light chain であった. それゆえに本症例は, 本邦において胸水を伴った Kappa light chain 骨髄腫の最初の報告例である.

われわれは本症例において, 肋骨に病変があったものの骨髄腫の診断の最初に, 胸水中に異形形質細胞を多数発見したことを強調したい. Makino ら⁶⁾も, 骨髄穿刺で骨髄腫と診断したが, 同時に行われた胸水細胞診で異形形質細胞を認めた Lambda light chain 骨髄腫の 1 例を報告しているが, Geisinger ら¹⁾および

Kwan ら⁴⁾によって報告された症例はともに骨髓腫の診断から胸水細胞診陽性までに長い期間を要している。

骨髓腫における胸水中の異型形質細胞の数は圧倒的多数を占めると報告されている^{1,3,6,7)}。本症例においても細胞成分の95%以上が異型形質細胞で占められていた。また、その形態学的特徴は、形質細胞の分化の程度によって多様であった。いくつかの骨髓腫細胞はほとんど正常にみえる形質細胞様特徴を示したが、一方においては、骨髓腫細胞は高度の異型を示した。Geisinger ら¹⁾は、すべての標本はそれとわかる形質細胞様特徴をもった腫瘍細胞を含むが、このような特徴をもった腫瘍細胞の割合は患者によって非常に異なると述べている。Scullin と Cohen⁸⁾は、胸水のWright 染色標本で検査したすべての細胞は異常で、これらの細胞は電子顕微鏡によって形質細胞由来であることが確認されたと報告している。

本症例においては、胸水中の細胞は高度の異型を伴った形質細胞様特徴を示したが、典型的な車軸状核は観察されなかった。Geisinger ら¹⁾もまた、異型形質細胞の核が典型的な車軸状のクロマチンパターンを示すことはまれであったと報告している。

胸水中の異型形質細胞は、免疫細胞化学染色によって細胞質に抗 Kappa light chain 免疫グロブリンおよびEMA が陽性に染色されたが、EMA に関して Sasser ら³⁾も、腫瘍性形質細胞はEMA に弱いし中等度に染色されると述べている。Delsol ら⁹⁾は孤立性の形質細胞腫または多発性骨髓腫の80%にEMAの発現をみ、個々の症例にみられる陽性細胞は10~50%を占めていたと報告している。EMAは一般的に上皮性腫瘍、特に腺癌に陽性に染色されることから、腺癌との鑑別には他のマーカーを組み合わせる必要がある。

胸水中の細胞の形態学および免疫細胞化学的検索は、形質細胞のモノクローン性の同定、未分化癌および悪性リンパ腫を含む造血器疾患との鑑別に有用な方法であった。

本論文の要旨は第19回日本臨床細胞学会大阪府支部学術集会上において報告した。

Summary

An extremely rare case of pleural cavity involvement of

Bence Jones kappa type multiple myeloma in a 55-year-old woman was diagnosed from the first positive cytologic specimen of pleural fluid.

More than 95% of the cells in pleural fluid were atypical plasma cells. In Wright-Giemsa stained smears, large atypical plasma cells had abundant basophilic cytoplasm. Their nuclei were round to oval in shape. In some instances, nuclear notches or clefts were observed. The chromatin was finely reticular and nucleoli were prominent. In addition, small atypical cells had strongly basophilic cytoplasm and their chromatin was coarse. Immunocytochemically, atypical plasma cells were positively stained for kappa light chain immunoglobulin and epithelial membrane antigen. Most of the atypical plasma cells were negative for leukocyte common antigen staining but some of the atypical plasma cells did show weakly to moderately positive staining.

文 献

- 1) Geisinger, K.R., Buss, D.H., Kawamoto, E.H., Ahl, E. T. Jr. Multiple myeloma; The diagnostic role and prognostic significance of exfoliative cytology. *Acta Cytol.* 1986; 30: 334~340.
- 2) Kintzer, J.S., Rosenow, E.C. Jr., Kyle, R.A. Thoracic and pulmonary abnormalities in multiple myeloma: A review of 958 cases. *Arch Intern Med.* 1978; 138: 727~730.
- 3) Sasser, R.L., Yam, L.T., Li, C. Myeloma with involvement of the serous cavities; Cytologic and immunocytochemical diagnosis and literature review. *Acta Cytol.* 1990; 34: 479~485.
- 4) Kwan, W.C., Lam, S.C., Klimo, P. Kappa light-chain myeloma with pleural involvement. *CHEST* 1984; 86: 494~496.
- 5) 阿崎仁昭, 檜森 巽, 麻生 昇, 柏木 誠, 馬場健児, 高橋 徹. 著明な髄外腫瘍(胸郭内, 腎)を形成し, 胸水貯留と腎不全を伴った Bence Jones- κ 型骨髓腫の1剖検例. *内科* 1989; 64: 587~590.
- 6) Makino, S., Yamahara, S., Nagake, Y., Kamura, J. Bence-Jones myeloma with pleural effusion: Response to α -interferon and combined chemotherapy. *Intern Med.* 1992; 31: 617~621.
- 7) Witt, D.H., Zalusky, R., Castella, A., Mercer, W.D. Light chain myeloma with meningeal and pleural involvement. *Am. J. Med.* 1986; 80: 1213~1216.
- 8) Scullin, D.C., Jr. Cohen, H.J. Myelomatous pleural effusion: Clinical course and immunologic characterization of the pleural fluid cells. *Am. J. Hematol.*

- 1979 ; 6 : 267~273.
- 9) Delsol, G., Gatter, K.C., Stein, H., Erber, W.N., Pulford, K.A.F., Zinne, K., et al. Human lymphoid cells express epithelial membrane antigen. Implication for diagnosis of human neoplasms. *Lancet* 1984 ; ii : 1124~1129.
-